

Medizinische Klinik der Universität Zürich

(Direktor : Prof. Dr. P. Frick)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. P.W. Straub

**ABSORPTION UND HAEMATOLOGISCHE
WIRKUNGEN VON INTRACAVITAER UND
ORAL APPLIZIERTER STREPTOKINASE -
STREPTODORNASE (VARIDASE®)**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich**

vorgelegt von

PETER LORENZ VONMOOS

von Malans GR

1980

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. Frick

ZÜRICH 1979



Publiziert in der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
109. Jahrgang 1979, Nr. 41, Seite 1538-1544

Gewidmet meinen Eltern

Gewidmet meiner Frau

Danken möchte ich gern Herrn Prof. Dr. P.W. Straub für seine Unterstützung und Beratung. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. A. Senning und Herrn Prof. Dr. H. Storck, die mir erlaubten, Patienten auf ihrer Klinik zu untersuchen sowie Herrn Dr. med. E. Linder, der seine Patienten für meine Untersuchungen freigab. Mein Dank richtet sich auch an Sr. Lilly Jäger, die mir half, Untersuchungsmaterial zu sammeln sowie an meine Frau, welche die umfangreiche Schreibarbeit besorgte.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Varidase ist eine Kombination mässig gereinigter Streptokinase mit Streptodornase. Sie wird seit Jahren zur Förderung der Resorption von fibrinreichen Ergüssen, Ödemen und Empyemen in oraler und intrakavitärer Applikationsform¹ verwendet. Intramuskuläre, bukkale, rektale und andere Anwendungsarten¹ werden nicht mehr propagiert. Angaben über Wirksamkeit, quantifizierbare biologische Kriterien und über Nebenwirkungen – besonders der oralen Applikationsform – sind sehr spärlich, wohl nicht zuletzt deshalb, weil Varidase noch unter einem lockeren Arzneimittelgesetz eingeführt werden konnte.

Die Beobachtung einer Plasmozytose bei einem Teil der mit hochgereinigter, intravenös verabreichter Streptokinase thrombolytisch behandelten Patienten [38] sowie einer Knochenmark-Plasmozytose mit Hypergammaglobulinämie nach intraartikulär applizierter Varidase bei einem Patienten mit Hämarthros gaben Anlass zur vorliegenden prospektiven Untersuchung von 15 mit Varidase behandelten Patienten. Neben der Wirkung auf Blut- und Serumeiweissbild wurden die Effekte auf Nierenfunktion, Blutgerinnung und Streptokinase-Toleranz studiert, letzteres als indirektes Mass für den Grad der Resorption oral bzw. intrakavitär applizierter Varidase. Die Befunde wurden mit jenen von entsprechenden, ohne Varidase behandelten Kontrollpatienten verglichen.

Patienten und Methoden

1. Patienten

Die Patientengruppen mit *Spüldrainage* gehen aus den Tabellen 1 und 2 hervor.

Die Veränderungen nach *oralen* Applikation von Varidase wurden bei dermatologischen Patienten studiert:

Die *dermatologische Varidase-Gruppe* umfasste 4 konsekutive Patienten mit *Ulcus cruris*. Neben Varidase oral erhielten sie die übliche standardisierte Ulkustherapie². Eine Patientin verweigerte nach 3 Tagen die Tabletteneinnahme, willigte jedoch in die weiteren Untersuchungen ein. Ihre Laborwerte wurden nicht in die Statistik einbezogen.

Die *dermatologische Kontrollgruppe* umfasste die nächsten 6 konsekutiven Patienten mit *Ulcus cruris*, die nur mit der üblichen Ulkustherapie behandelt wurden.

¹ Vollständiges Literaturverzeichnis beim Autor erhältlich.

² Je nachdem einzeln oder kombiniert: Sigg-Verband, Epigard, Betnovate-Salbe, Salicylvaseline 10%, Pantosept-Umschläge, Kaliumpermanganat, Trypure-Puder, Tetracyclin-Carbowax, Mandelölsalbe und Hydrocortison, Pyoktanin, antibiotische Abschirmung, Thierschung

Tabelle 1. Patienten mit intrakavitärer Varidase-Behandlung nach abdominalem Eingriff und Kontrollgruppe

Abdominale Varidase-Gruppe

7 Patienten mit intraperitonealer Spüldrainage nach Laparotomie, Varidase-Instillation zum Freihalten der Spüldrainage:

Pat. 1	Sigmakarzinom (Resektion des Sigmas und Rektosigmoids, Splenektomie)
Pat. 2	Adenokarzinom des Magens (totale Magenresektion mit Ösophago-Jejunostomie, Splenektomie)
Pat. 3	Sigmakarzinom (Rektumamputation, Transversotomie rechts)
Pat. 4	Rektumkarzinom (Rektumresektion mit perianaler Anastomose, Anus praeter)
Pat. 5	Lipom (Exstirpation des retro- und intraabdominalen Lipoms, Resektion des Colon descendens)
Pat. 6	Zäkumkarzinom (Billroth II und Hemikolektomie rechts)
Pat. 7	Kardiakarzinom (totale Gastrektomie und Splenektomie)

Abdominale Kontrollgruppe

8 Kontrollpatienten mit Spüldrainage ohne Varidase nach Laparotomie:

Pat. 8	Magenkarzinom (totale Gastrektomie)
Pat. 9	Rektumkarzinom (Rektumresektion und Anastomosen)
Pat. 10	Dünndarmileus wegen rezidivierenden Blasenkarzinoms (Dünndarmteilresektion mit End-zu-End-Anastomose und Ileo-Transversostomie)
Pat. 11	Rektumkarzinom (perianale Rektumexstirpation, Anus praeter)
Pat. 12	Adenokarzinom mit Verschlussikterus (Exploration)
Pat. 13	Zäkumkarzinom, blutendes (Hemikolektomie rechts)
Pat. 14	perforiertes Magenulkus (trunkale Vagotomie, Exzision und Pyloroplastik)
Pat. 15	Carcinoma in situ des Magenkorpus (Magenresektion nach Billroth II)

Die Vergleichbarkeit der Versuchs- und Kontrollgruppen geht aus Tabelle 3 hervor.

2. Dosierung und Applikation (Angabe in Streptokinase-Einheiten = SK-E)

Abdominale Spülungen: Es wurde 2–14 Tage lang gespült, wobei die Patienten der Varidase-Gruppe total 150 000–1 000 000 SK-E³ instilliert bekamen.

Thoraxdrainage und Instillation: Die 3 Patienten mit Varidase-Instillation erhielten total 50 000–250 000 SK-E³. Einer davon (Patient 16) erhielt zusätzlich 850 000 SK-E über 9 Tage verteilt in die Spüldrainage appliziert.

Orale Applikation: In der dermatologischen Varidase-Gruppe erhielten die Patienten 3mal 2 Tabletten Varidase-oral⁴ pro die über 10 Tage.

3. Blutentnahmen

Die erste venöse Citratblutentnahme wurde vor der Varidase-Applikation (Tag –1) abgenommen. Weitere Punktionen erfolgten am 3., 6., 7., 8., 9., 11. und 14. Tag. In beiden dermatologischen Gruppen wurde am 17. Tag noch eine weitere Blutentnahme durchgeführt.

³ Varidase-Ampullen (Lederle-Cyanamid) mit 100 000 SK-E und 25 000 Streptodornase-Einheiten pro Ampulle

⁴ Varidase-oral-Tabletten (Lederle-Cyanamid) mit 10 000 SK-E und 2500 Streptodornase-Einheiten pro Tablette

Tabelle 2. Patienten mit intrakavitärer Varidase-Behandlung nach thorakalem Eingriff und Kontrollgruppe

Thorakale Varidase-Gruppe

2 Patienten mit Varidase-Instillation nach Thorakotomie:

Pat. 16	Bronchuskarzinom (metastasierend, inoperabel, Probethorakotomie)
Pat. 17	Aorten- und leichte Mitralsuffizienz, Mitralkommissurotomie und Anuloraphie, Aortenklappenersatz)
Pat. 18*	Status nach Unter- und Mittellappenresektion, Stumpf des Hauptbronchus mit Fistel und chronischer Abszesshöhle (Rest-Pneumektomie)

Thorakale Kontrollgruppe

3 Patienten nach Thorakotomie:

Pat. 18*	Status nach Unter- und Mittellappenresektion, Stumpf des Hauptbronchus mit Fistel und chronischer Abszesshöhle (Rest-Pneumektomie)
Pat. 19	Aorteninsuffizienz und -stenose (Aortenklappenersatz)
Pat. 20	asymmetrische Kahnbrust (Korrektur der Thoraxdeformität)

* Patient 18, zuerst 13 Tage in der Kontrollgruppe, erhielt nachher 250 000 SK-E instilliert. Seine SK-Toleranz stieg von 62,5 auf über 2000 SK-E/ml an, seine γ -Globulin-Spiegel von 1,53 auf 2,23 g/100 ml.

Tabelle 3. Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen

	Anzahl Pat.			Alter (Jahre)
	♀	♂	total	
Abdominale Varidase-Gruppe	5	2	7	68 (58–80)
Abdominale Kontrollgruppe	3	5	8	56,6 (38–75)
Thorakale Varidase-Gruppe	1	2	3	57 (47–63)
Thorakale Kontrollgruppe	1	2	3	34 (21–47)
Dermatologische Varidase-Gruppe	3	1	4	71,8 (58–84)
Dermatologische Kontrollgruppe	6	0	6	77,3 (69–91)

Um eine Gerinnungsaktivierung durch Gewebsthrombokinase auszuschliessen, wurde der erste aspirierte Milliliter verworfen.

4. Laboruntersuchungen

Im Chemischen Zentrallabor des Universitätsspitals Zürich wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Gesamteiweiss und Elektrophorese, Harnstoff und Kreatinin sowie qualitative Urinuntersuchung auf Eiweiss (Zugabe von Sulfosalicyl zum Urin und Kochprobe). Für die hämatologischen Bestimmungen wurden Routinemethoden verwendet. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wurde mit dem PTT-Reagens der Behringwerke (Marburg, BRD), die Thromboplastinzeit (Quick) mit humanem Hirn-Thromboplastin bestimmt, das Fibrinogen chronometrisch nach CLAUS [8]. Für die Bestimmung der Thrombinzeit wurde Thrombin der Firma Hoffmann-La Roche verwendet. Mit dem Alkoholtest (0,5 ml zentrifugiertes Citratplasma zu 0,15 ml 50%igem Äthanol zugefügt) wurde nach löslichem Fibrin gefahndet [18].

Die Streptokinase-Toleranz [35] wurde modifiziert [9, 12, 13] mittels Verdünnungsreihe ermittelt unter Verwendung von 0,5 ml Citratplasma und Streptase (= hochgereinigte Streptokinase der Behringwerke, Marburg, BRD). Damit wird nur der durch die Streptokinase

induzierte Antikörperanstieg beobachtet, und es wird verhindert, dass Antistreptodornase [23] oder andere Antikörper gemessen werden, die durch eventuell in der Varidase vorhandene antigene Verunreinigungen hervorgerufen wurden.

Die Streptokinase-Toleranz dient als Mass für die Menge vorhandener Streptokinase-Antikörper, im Falle eines Titeranstieges als indirektes Mass für den Grad der Resorption oral bzw. intrakavitär applizierter Streptokinase. Nach FISCHBACHER [13] liegt die Toleranz bei normalen Versuchspersonen zwischen 7 und 30 SK-E/ml, bei Sensibilisierten bei bis zu mehreren tausend SK-E.

5. Statistik

Mittels F-Tests, t-Tests und t-Tests mit gepaarten Beobachtungen [6] wurden die statistischen Berechnungen durchgeführt.

Resultate

1. Intrakavitäre Varidase-Applikation

Bei je 2 Patienten in der Varidase-Gruppe (VG) und der Kontrollgruppe (KG) waren vorübergehend leicht erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte zu beobachten. Eine intermittierende oder diskrete passagere Proteinurie fand sich in 16% (22 von 135 Bestimmungen) aller Urinproben bei den Varidase-Behandelten, in 24% (18 von 75) bei den Kontrollpatienten. Bei der Blutgerinnung waren zwischen der Varidase- und der Kontrollgruppe keine Unterschiede festzustellen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in bezug auf Blutsenkungsgeschwindigkeit, Körpertemperatur und Pulsfrequenz.

Die *hämatologischen Befunde* gehen aus Tabelle 4 hervor. Das rote Blutbild blieb morphologisch unverändert. In beiden Gruppen stellte sich etwa von der Mitte der Beobachtungszeit an – in der Kontrollgruppe etwas ausgeprägter – ein Hämoglobinabfall ein. In der Varidase-Gruppe erhielt 1 Patient, in der Kontrollgruppe 3 Patienten Transfusionen. Die absolute Retikulozytenzahl lag in beiden Gruppen einmal etwas über der Norm. Während die absoluten Leukozytenwerte im Verlauf von 2 Wochen in der Varidase-Gruppe leicht abfielen, fand sich in der Kontrollgruppe ein progressiver Anstieg auf signifikant höhere Werte am 14. Tag ($p < 0,05$). Beide Gruppen zeigten eine Neutrophilie mit Linksverschiebung. Eine stärkere Eosinophilie in der Varidase-Gruppe mit – allerdings innerhalb des Normbereiches – sich signifikant unterscheidenden Mittelwerten ($p < 0,05$) fand sich am 6. Tag. Die Basophilen stiegen nur in der Varidase-Gruppe am 14. Tag leicht über die Norm hinaus an. Die Monozyten vermehrten sich passager in beiden Gruppen. Die Lymphozytenwerte lagen immer in der Norm. Reaktiv veränderte Lymphozyten traten sporadisch und in bescheidenem Ausmass in beiden Gruppen auf.

Bei allen chirurgischen (inklusive thorakotomierten) mit Varidase behandelten Patienten fanden sich bei 76 Blutbilduntersuchungen lediglich 3mal über 180 Plasmazellen (je einmal am 3., 6. bzw. 7. Tag), im Mittel 283 Zellen, in der Kontrollgruppe bei 68 Blutbilduntersuchungen ebenfalls 3mal über 180 Plasmazellen (zweimal am 6. und einmal am 7. Tag), im Mittel 311 Zellen.

Tabelle 4. Absolute Mittelwerte (in Klammer Normwerte) des Differentialblutbildes der abdominalen Varidase-Gruppe (VG) und der Kontrollgruppe (KG)

Tag	Leukozyten (5000–9000)		Stabkernige (250–1500)		Segmentkernige (2750–6000)		Eosinophile (100–400)		Basophile (bis 100)		Monozyten (100–600)		Lymphozyten (1000–3000)		Thrombozyten (150–350 × 10 ³)	
	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG
–1	11 000	11 300	6605	6165	3074	3297	17	75	7	24	430	463	865	1179	155	146
3	11 600	9 900	2896	4390	6313	3536	344	138	37	18	750	515	1303	1148	259	184
6	9 600	11 800	2623	4555	4415	5160	322	123	66	26	559	557	1634	1620	218	279
7	10 800	14 100	3491	4159	4586	6376	447	273	36	55	559	984	1581	2030	257	291
8	10 300	15 400	3278	6491	4573	6030	359	247	60	25	588	461	1347	1912	282	389
9	9 600	13 000	3466	6142	3858	4540	234	153	85	8	343	671	1528	1142	365	417
11	9 900	13 600	3201	7192	4669	4050	176	227	62	22	452	304	1311	1487	301	394
14	8 600	13 200	2430	4598	3720	5179	237	420	120	33	675	719	1483	1862	358	311

Tabelle 5. Absolute Mittelwerte (g/100 ml) (in Klammer Normwerte) der Serum-Eiweissfraktionen der abdominalen Varidase-Gruppe (VG) und der Kontrollgruppe (KG)

Tag	Gesamteiweiss (6,5–7,9)		α_1 -Globuline (0,130–0,355)		α_2 -Globuline (0,325–0,790)		β -Globuline (0,650–1,185)		Albumine (3,640–5,293)		Lebereiweisse (4,745–7,623)		γ -Globuline (0,650–1,343)	
	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG	VG	KG
-1	6,1	5,8	0,287	0,367	0,457	0,612	0,590	0,660	4,236	3,525	5,570	5,165	0,579	0,672
3		5,8		0,452		0,764		0,726		3,088		5,030		0,726
6	6,1	6,1	0,468	0,444	0,837	0,794	0,792	0,763	3,296	3,291	5,393	5,293	0,791	0,894
7	6,5	6,3	0,498	0,446	0,935	0,752	0,905	0,802	3,313	3,396	5,652	5,396	0,933	0,959
8	6,5	5,8	0,470	0,413	0,925	0,707	0,882	0,730	3,278	3,122	5,555	4,973	1,016	0,887
9	6,7	6,2	0,472	0,405	0,906	0,744	0,947	0,780	3,287	3,343	5,613	5,364	1,100	0,875
11		6,5		0,444		0,705		0,831		3,437		5,419		1,148
14	6,7	6,7	0,417	0,452	0,800	0,781	0,989	0,868	3,469	3,521	5,676	5,624	1,123	1,101

Unreife weisse Leukozyten traten in beiden Gruppen vorübergehend in geringer Zahl auf. Die Thrombozyten stiegen in beiden Gruppen an. Obwohl sich kein signifikanter Unterschied errechnen liess, sind die Werte schlecht vergleichbar, da in der Varidase-Gruppe – im Gegensatz zur Kontrollgruppe – 3 Patienten splenektomiert worden waren.

Die *Serumeiweissbefunde* gehen aus Tabelle 5 hervor. Die präoperative Hypoproteinämie normalisierte sich in der Varidase-Gruppe etwas schneller als in der Kontrollgruppe (nur abdominale Fälle). Eine postoperative Hypalbuminämie fand sich in beiden Kollektiven. Die Summe der von der Leber synthetisierten Eiweisse war in beiden Gruppen aber immer normal. Die γ -Globuline bewegten sich alle ansteigend in der Norm.

Bei 5 von 7 Patienten mit intraperitonealer Varidase-Spülung stieg die *Streptokinase-Toleranz* sehr stark an (Abb. 1). Bei den übrigen beiden (Pat. 1 und 4) schwankte der Titer. Im t-Test bei gepaarten Beobachtungen unterschieden sich der erste und der höchste Titer signifikant ($p < 0,05$). Von 8 Kontrollpatienten mit intraperitonealer Spüldrainage ohne Varidase-Zusatz wiesen 5 einen sinkenden Titer auf, bei einem Patienten schwankte er innerhalb der Fehlergrenzen, bei einem weiteren blieb er konstant. Ein Patient wies einen Anfangstiters von 62,5 SK-E/ml und einen erhöhten Endtiter am 14. Tag von 500 SK-E/ml Plasma auf. An diesem Tag wurden mittels eines analen Wundabstrichs *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* und Anaerobier nachgewiesen, unter welche auch die Peptostreptokokken subsumiert werden, welche möglicherweise Streptokinase produzieren. Der mittlere Endtiter am 14. Tag hatte sich somit bei der Varidase-Gruppe auf mehr als das 12fache erhöht, bei der Kontrollgruppe wegen des einen, streptokokken-infizierten Patienten verdoppelt (Abb. 1).

Bei den 3 Patienten mit Thorakotomie und Varidase-Instillation stieg der Ausgangstiters (62,5 SK-E/ml) bis zum 10. Tag auf über 10 000 SK-E/ml Plasma. Im t-Test mit gepaarten Beobachtungen unterschieden sich die ersten und die höchsten Titer signifikant ($p < 0,0001$). In den 3 thorakalen Kontrollfällen stieg

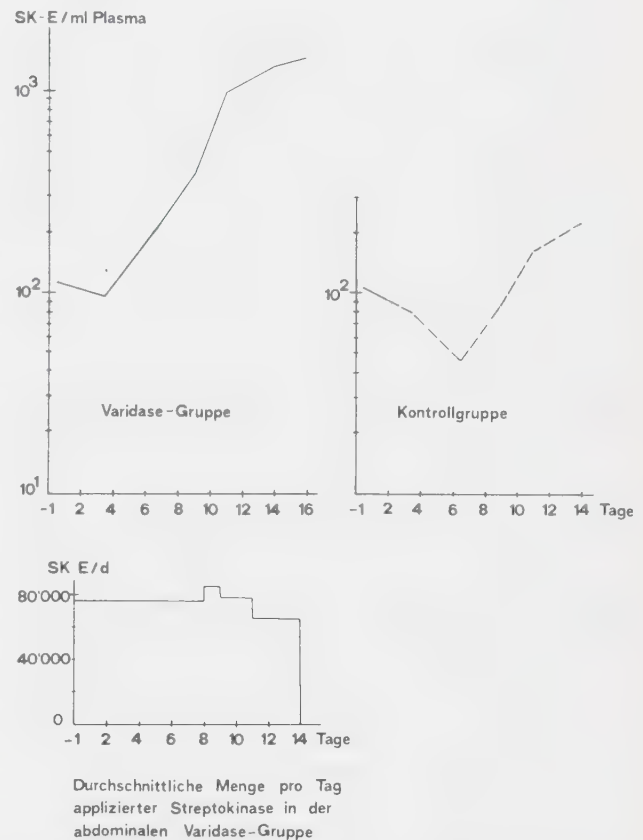


Abb. 1. Streptokinase-Toleranz der abdominalen Patientenkollektive.

der Titer hingegen nirgends über den Ausgangswert. Der mittlere Endtiter der thorakalen Varidase-Gruppe hatte sich somit bereits am 11. Tag weit über das 200fache erhöht, jener der Kontrollgruppe blieb konstant. Parallel mit dem Anstieg der SK-Antikörper stiegen in der Varidase-Gruppe die γ -Globuline auf signifikant höhere Werte an (am 9. Tag $p < 0,05$ und am 11. Tag $p < 0,01$).

2. Orale Varidase-Applikation

Harnstoff und Kreatinin blieben in der Varidase-Gruppe wie in der Kontrollgruppe unverändert; eine

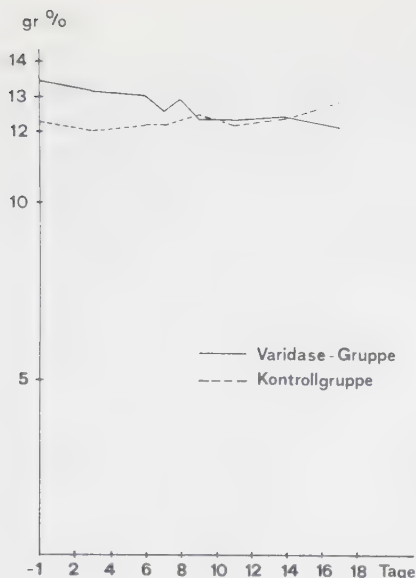


Abb. 2. Hämoglobin (g/100 ml. Ordinate) der dermatologischen Patientengruppen.

Proteinurie trat nie auf. Varidase oral hatte auf die Blutgerinnung keinen signifikanten Einfluss. Insbesondere blieb der Fibrinogenspiegel unverändert.

Ein leichter, signifikant ($p < 0,05$) von der Kontrollgruppe verschiedener Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit fand sich nur am 11. Tag. Körpertemperatur und Herzfrequenz wurden nicht beeinflusst.

Erythrozyten, Hämatokritwert und Hämoglobin zeigten in der Varidase-Gruppe eine sinkende Tendenz; ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert lag vom 9. Tag an vor (Abb. 2). Die entsprechenden Werte der Kontrollgruppe stiegen demgegenüber an. Die absoluten Retikulozytenwerte lagen dabei in beiden Gruppen immer im Normbereich. Die Leukozytenzahlen schwankten in beiden Gruppen lediglich innerhalb des Normbereiches, ebenso die Eosinophilen, Basophilen und Lymphozyten. Die Monozytenzahl lag in der Varidase-Gruppe gelegentlich diskret über der Norm. Eine Linksverschiebung fand sich in beiden Gruppen. Eine Plasmozytose blieb aus. Die Thrombozytenzahl blieb normal.

Die Summe der hepatischen Serumeiweiße lag in beiden Gruppen immer im Normbereich. Die γ -Globuline waren in der Varidase-Gruppe lediglich am 11. Tag diskret vermehrt, sonst überall im Normbereich.

Die Streptokinase-Toleranz (Tab. 6) zeigte in der Varidase-Gruppe Schwankungen, wobei bei 3 Patienten

Tabelle 6. Mittelwerte der Streptokinase-Toleranz in SK-E/ml Plasma der dermatologischen Patientengruppen

	Tag						
	-1	3	7	9	11	14	17
VG*	198	115	317	125	250	117	95
KG*	68	62	47	47	57	39	55

* VG = Varidase-Gruppe, KG = Kontrollgruppe

(inklusive jener Patientin, welche die Tabletten nur über 3 Tage einnahm) der Endtiter gegenüber dem Ausgangstiter erniedrigt, bei einem Patienten gleich hoch und in einem Fall nach dem 14. Tag leicht erhöht war. In der Kontrollgruppe ist die Streptokinase-Toleranz bei 3 Patienten gegenüber dem Ausgangswert gleich geblieben, bei den anderen 3 Patienten gesunken. In beiden Gruppen waren die Mittelwerte des Endtiters gegenüber dem Ausgangstiter vermindert.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ging es nicht um die Frage, ob Varidase am Ort der lokalen Instillation einen Nutzen oder Schaden [2, 3, 4, 16, 22, 27, 37, 39, 40] entfaltet, sondern lediglich um die Frage, ob die im Produkt enthaltene Streptokinase resorbiert wird und ob sie im Falle der Resorption systemische hämatologische Wirkungen hat.

In der abdominalen Varidase-Gruppe stellten wir – im Gegensatz zur Kontrollgruppe – eine signifikante Zunahme der Streptokinase-Toleranz auf mehr als das 12fache des Ausgangswertes fest [15]. Dies spricht für eine unerwünschte abdominale Resorption einer nicht quantifizierbaren Menge Streptokinase aus dem Peritonealraum. Trotzdem waren keine weiteren Hinweise auf eine Immunstimulation nachweisbar, namentlich keine Plasmozytose und keine wesentliche γ -Globulin-Vermehrung. Die Blutgerinnung wurde nicht beeinflusst, so dass nennenswerte fibrinolytische Aktivität im Blut unwahrscheinlich ist. Die Ursache dieses Unterschiedes gegenüber der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase liegt wahrscheinlich in der geringeren Dosierung. Die thorakale Patientengruppe, bei der eine definierte Menge Streptokinase auf einmal instilliert wurde, zeigte eine noch deutlichere Zunahme der Streptokinase-Toleranz [7, 39], aber ebenfalls bei normalen Gerinnungswerten. Die γ -Globulin-Werte stiegen signifikant an.

Aus den Resultaten muss geschlossen werden, dass die lokale intrakavitäre Varidase-Instillation oder Varidase-Spüldrainage in der empfohlenen Dosierung nicht möglich ist, ohne dass Streptokinase resorbiert wird, was zu einem massiven Anstieg der Antikörper gegen Streptokinase führt [4, 13, 14, 28], ohne dass allerdings die Blutgerinnung beeinflusst würde [1]. Auch die früher bei thrombolytischer Therapie beobachtete Plasmozytose und γ -Globulin-Vermehrung [38] blieb aus. Dies steht möglicherweise damit in Zusammenhang, dass die resorbierte Menge Streptokinase durch vorhandene Serum-Antikörper vollumfänglich neutralisiert wurde, während bei thrombolytischer Therapie Dosen gebraucht werden müssen, welche weit über der Neutralisationskapazität liegen.

Bei den *Ulcus-cruris-Patienten* mit oraler Applikation [25, 31] konnte weder eine einzige, eindeutige Zunahme der Streptokinase-Toleranz verzeichnet werden.

noch wurden – ausser beim roten Blutbild – Auswirkungen auf die untersuchten Kriterien festgestellt. Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte zeigten in der Varidase-Gruppe vom 9. Tag an einen signifikanten Abfall gegenüber dem Ausgangswert [21], während die Kontrollpatienten unter der sonst gleichen Ulkustherapie ansteigende Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte aufwiesen. Angesichts der kleinen Fallzahl bleibt die Frage offen, ob der Abfall durch Varidase oder deren Fragmente induziert worden oder zufällig ist. Die Tatsache, dass in der Varidase-Gruppe mit oraler Applikation kein Anstieg der Streptokinase-Toleranz beobachtet wurde [26], während bei vergleichbarer Dosierung, aber intrakavitärer Applikation ein massiver Titeranstieg erfolgte, lässt den Schluss zu, dass nach oraler Applikation keine nennenswerte Menge Streptokinase resorbiert wird. Damit allein erscheint die orale Varidase-Therapie fragwürdig. Es muss dazu aber noch berücksichtigt werden, dass eine wirksame Streptokinase-Konzentration am Erfolgsort (z. B. Ulcus cruris) nur denkbar ist, wenn mehr Streptokinase ins Blut aufgenommen wird, als durch die vorbestehenden Antikörper neutralisiert werden kann [5, 9, 10, 13–15, 20, 24, 28–30, 32–34, 36].

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Resultate des Eigenversuchs von FISCHBACHER [11] vor über 10 Jahren, des einzigen auffindbaren In-vivo-Versuchs mit quantifizierbaren Daten in der Literatur über orale Varidase-Applikation, wonach Streptokinase oral nicht resorbiert wird. Tatsächlich wurde auch klinisch nie eine Wirksamkeit nachgewiesen [19].

Zusammenfassung. Der prospektive Vergleich von Patienten, die nach Laparotomie bzw. Thorakotomie mit oder ohne intrakavitäre Varidase behandelt wurden, ergab einen massiven, hochsignifikanten Anstieg der Streptokinase-Toleranz im Blut nach Varidase-Instillation oder -Spülung. Zur Spüldrainage oder Instillation in den Pleura- oder Peritonealraum verwendete Varidase wird demnach resorbiert. Sie führte aber in der vorliegenden Patientengruppe zu keinen Störungen der Blutgerinnung und weder zu Plasmozytose noch zu Hypergammaglobulinämie.

Bei oraler Applikation vergleichbarer Dosen von Varidase bei einem Kollektiv von Ulcus-cruris-Patienten erfolgte kein Anstieg der Streptokinase-Toleranz. Die vorliegenden Resultate sprechen dafür, dass die im Präparat enthaltene Streptokinase gar nicht resorbiert wird.

Literatur

- 1 Bachman F.: Development of antibodies against perorally and rectally administered streptokinase in man. *J. Lab. clin. Med.* 72, 228–238 (1968).
- 2 Bedacht R.: Behandlung chirurgischer Infektionen mit Streptokokkenfermenten. *Ärztl. Prax.* 10, 887 (1958).
- 3 Bethge J., Horatz K., Stürtzbecher F.: Die intrapleurale Anwendung von Streptokinase-Streptodornase bei postoperativen Pleuraempyemen. *Brun's Beitr. klin. Chir.* 193, 167–186 (1956).
- 4 Blaha H., Wörn H.: Über die fermentative Ausräumung des extra- und intrapleuralen Hämatothorax. *Dtsch. med. Wschr.* 77, 1152–1155 (1952).
- 5 Blix S.: Antibodies after streptokinase treatment, and their importance for repeated fibrinolytic therapy. *Acta med. scand.* 170, 201–209 (1961).
- 6 Cavalli-Sforza L.: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, S. 69–75. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1974.
- 7 Christensen L. R.: Methods for measuring the activity of components of the streptococcal fibrinolytic system and streptococcal desoxyribonuclease. *J. clin. Invest.* 28, 163–172 (1949).
- 8 Clauss A.: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta haemat. (Basel)* 17, 237 (1957).
- 9 Deutsch E., Fischer M.: Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 4, 482 (1960).
- 10 Deutsch E., Elsener P., Fischer M.: Medikamentös induzierte Fibrinolyse. *Wien. Z. inn. Med.* 12, 457–472 (1960).
- 11 Fischbacher W.: Streptokinase wird peroral nicht resorbiert. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 211–213 (1967).
- 12 Fischbacher W.: Beitrag zur Fibrinolyse. Diss. Univ. Zürich 1960.
- 13 Fischbacher W.: Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Fibrinolysin. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 6, 547–572 (1961).
- 14 Fletcher A. P., Alkjaersig N., Sherry S.: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. *J. clin. Invest.* 38, 1096–1110 (1959).
- 15 Fletcher A. P., Alkjaersig N., Sherry S.: The clearance of heterologous protein from the circulation of normal and immunized man. *J. clin. Invest.* 37, 1306–1315 (1958).
- 16 Frank A.: Über die Behandlung des extrapleuralen Hämatothorax nach Pleurolyse mit Streptokinase. *Münch. med. Wschr.* 94, 936 (1952).
- 17 Frankel D. B., Aaronson A. L., Ehrlich N. J.: Use of buccal protease therapy in chronic bronchial asthma. *Ann. Allergy* 19, 1415 (1961).
- 18 Godal H. C., Abildgaard U.: Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. *Scand. J. Haemat.* 3, 342 (1966).
- 19 Goodman L. S., Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics, 5. Aufl., S. 956–957. Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1975.
- 20 Grossi C. E., Clifton E. E., Cannameta D. A.: The lysis of intravascular thrombi in rabbits with human plasmin (Fibrinolysin). *Blood* 9, 310 (1954).
- 21 Halse Th.: Streptokinase, Wirkungsmechanismus und Möglichkeiten einer klinischen Anwendung. *Klin. Wschr.* 1951, 406–409.
- 22 Halse Th., Braun P.: Die Streptokokkeninvasine (Streptokinase-Streptodornase) im Rahmen der Entzündung und ihre Verwendung zur fermentativen Dekortikation. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 846–883 (1953).
- 23 Hazlehurst G. N.: Anti (streptococcal) desoxyribonuclease, occurrence in the sera of patients treated with streptococcal concentrates containing streptodornase. *J. Immunol.* 65, 85–92 (1950).
- 24 James D. O. C.: Anti-streptokinase levels in various hospital patient groups. *Postgrad. med. J., August-Suppl.*, S. 26–29 (1973).
- 25 Innerfield I., Hochberg R.: Endogenous release of plasminogen activator from gastric juice by orally given streptokinase. *Curr. ther. Res.* 4, 524–528 (1962).
- 26 Innerfield I., Shub H., Boyd L. J.: Buccally administered streptokinase, clinical and experimental observations. *New Engl. J. Med.* 258, 1069–1074 (1958).
- 27 Johnson A. J.: Cytological studies in association with local injections of streptokine-streptodornase into patients. *J. clin. Invest.* 29, 1376–1386 (1950).
- 28 Johnson A. J., Fletcher A. P., McCarty W. R., Tillett W. S.: The intravascular use of streptokinase. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 68, 201–208 (1957).
- 29 Pflanz M., Harlacher A.: Streptokinase und Streptodornase – Ihre Wirkungen und therapeutische Anwendung. *Med. Klin.* 1, 17–19 (1952).
- 30 Rasche H.: Streptokinaseinduzierte Thrombolyse. *Fol. Angiol. J. Suppl.*, S. 11–19 (1973).
- 31 Rogers J. E., Ransom R. A.: A review of the oral anti-inflammatory enzymes. *J. Amer. pediat. Ass.* 66, 313 (1976).
- 32 Rosolleck H.: Streptokokkenfermente in buccaler Anwendungsform. *Münch. med. Wschr.* 102, 1293 (1960).
- 33 Rosolleck H.: Lyse von humanen Blutgerinnseln im Reagenzglas. *Klin. Wschr.* 8, 440–444 (1961).
- 34 Schmutzler R.: Klinik der thrombolytischen Behandlung. *Internist* 1, 21–29 (1969).
- 35 Sherry S., Alkjaersig N.: Biochemical, experimental, and clinical studies of proteolytic enzymes; with particular reference to the fibrinolytic enzyme of human plasma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 68, 52–66 (1957).
- 36 Sherry S.: Streptokinase-therapy for thromboembolic occlusive vascular disease. *Ann. intern. Med.* 74, 437 (1971).
- 37 Smith S.: The use of streptococcal enzymes in the immediate closure of contaminated incisions. *Surg. Gynec. Obstet.* 101, 173 (1955).
- 38 Straub P. W., Boersma J., Rhyner K., Schihin K.: Plasmocytose nach thrombolytischer Therapie mit Streptokinase. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 1891–1892 (1974).
- 39 Tillett W. S., Sherry S.: The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J. clin. Invest.* 28, 173–190 (1949).
- 40 Wörn H.: Ergebnisse der intrathorakalen Anwendung von Streptokinase und Streptodornase nach extrapleuralen Pneumolysen und Lungenresektionen bei 113 Fällen. *Thoraxchirurgie* 1, 192 (1953).

Curriculum vitae

23. Jan. 1949 geboren als zweiter Sohn eines freierwerbenden Ingenieurs dipl. ETH in Chur. 1956-62 Primarschule und 1962-70 Bündner Kantonsschule mit eidg. Maturitätszeugnis Typus B. 1970 dreimonatiges Bankpraktikum in Zürich, 1971 neunmonatige Reise durch Nord-, Mittel- und Südamerika. Immatrikulation an der Med. Fakultät der Universität Zürich. 1974 Heirat mit Regula Meili aus Affoltern a/A. 1978 Med. Staatsexamen an der Universität Zürich, seither Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie am Universitätsspital Zürich. 29.9.78 Geburt eines ersten Kindes.

